

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

86-145850/23
HAAS T

D22 J01

HAAS/ 23.10.84
*FR 2571-971-A

D(9-A2) J(1-03)

23.10.84-FR-016168 (25.04.86) A61m-01/36
Device for reducing lipid(s) concn. in human blood - using purified elastin has extracorporeal circuit
C86-062364

A device using purified elastin for reducing the concn. of the lipid components of a liquid (partic. blood) comprises a reservoir contg. the elastin (4) in which the blood is directed through tube (1).

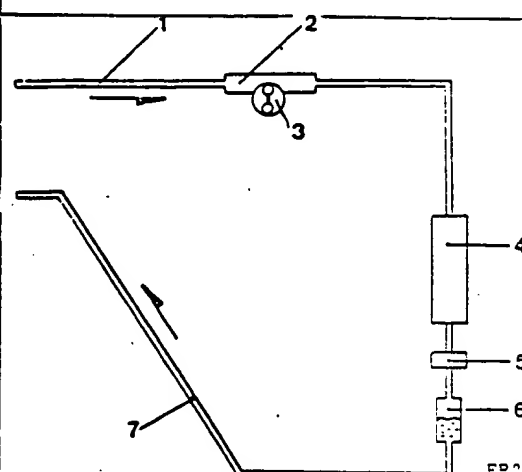
The blood flow is ensured by a circulation pump (3). The blood is then filtered (5) and restored by means of tube (7) incorporating a bubble trap (6).

USE

Partic. for the prevention and treatment of hyperlipemia of any origin.

EMBODIMENT

The device may use elastin derivs. or elastin degradation prods. complexed with biological or synthesis materials. (5pp930RBHDwgNo1/1)



FR2571971

© 1986 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England
US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101
Unauthorised copying of this abstract not permitted.

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publicat n : 2 571 971
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 84 16168

51 Int Cl⁴ : A 61 M 1/36.

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 23 octobre 1984.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 17 du 25 avril 1988.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : HAAS Thierry. — FR.

72 Inventeur(s) : Thierry Haas.

73 Titulaire(s) :

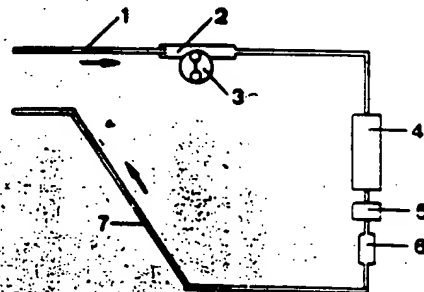
74 Mandataire(s) :

54 Dispositif utilisant l'élastine pour abaisser la concentration des constituants lipidiques d'un liquide.

57 L'invention concerne l'utilisation d'un dispositif incorporant de l'élastine purifiée pour abaisser la concentration des constituants lipidiques d'un liquide physiologique (sang humain), par l'intermédiaire d'un circuit extracorporel.

Il est constitué d'un réservoir contenant l'élastine 4 dans lequel le sang est acheminé par la tubulure 1. Le débit sanguin nécessaire est assuré par une pompe de circulation 3 agissant sur un corps de pompe 2. Le sang est ensuite filtré 5 et restitué par l'intermédiaire d'une tubulure 7 incorporant un piège à bulle 6.

Le dispositif est particulièrement destiné à la prévention et au traitement des hyperlipémies de toute origine mais peut être également utilisé pour abaisser la concentration des lipides de tout liquide, physiologique ou non physiologique.



FR 2 571 971 - A1

La présente invention décrit la conception et l'utilisation d'un dispositif à cartouche contenant de l'élastine purifiée utilisable dans la constitution d'un circuit extracorporel en vue de corriger les anomalies lipidiques du sang.

5 - La principale cause de mortalité enregistrée dans les statistiques médicales des pays industrialisés est représentée par les accidents cardiovasculaires. L'étiologie essentielle de ces accidents repose sur les désordres du métabolisme lipidique amenant à la constitution de l'athérome ; limiter les troubles du métabolisme lipidique (hypercholestérolémie) permettrait donc
10 d'éviter les complications cardiovasculaires fatales de la maladie athéromateuse (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc...).

- Le facteur de risque principal de la maladie athéromateuse est représenté au niveau sanguin par l'augmentation du rapport $\frac{\text{LDL (Cholestérol)}}{(\text{HDL} + \text{LDL}) \text{ Cholestérol}}$

(LDL = low density lipoproteins ; HDL = high density lipoproteins). La
15 réduction de ce facteur de risque passe par la diminution sélective du taux de cholestérol des LDL.

Dans l'état actuel des connaissances, la prévention de l'augmentation de ce facteur de risque repose sur deux attitudes :

(1) - une amélioration de l'hygiène de vie (lutte contre la sédentarité,
20 lutte contre le tabagisme...) et de l'hygiène alimentaire, afin de prévenir l'hypercholestérolémie.

(2) - l'utilisation de médications chimiques spécifiques à visée anti-cholestérolémiantes, mais dont les effets thérapeutiques sont actuellement modestes.

25 Au plan fondamental, plusieurs équipes de recherche ont déjà étudié et précisé les interactions entre l'élastine et les constituants lipidiques.

- D.M. KRAMSCH, and W. HOLLANDER : the interaction of serum and arterial lipoproteins with the elastin of the arterial intima and its role in the lipid accumulation in atherosclerotic plaques.

30 The Journal of Clinical investigations 1973, 52, 236-247

- A. NOMA, T. HIRAYAMA and A. YACHI : Studies on the binding of plasma low density lipoproteins to arterial elastin.

Connective tissue research 1983, 11, 123-133

35 - M.P. JACOB, W. HORNEBECK and L. ROBERT : Studies on the interaction of cholesterol with soluble and insoluble elastins.

Int. J. Biol. Macromol. 1983, 5, 275-278

Lors de la mise en présence de sang et l'élastine il y a transfert des lipides (cholesterol libre et estérifié, triglycérides et phospholipides) des LDL vers l'élastine. Ce phénomène est spécifique aux LDL, HDL (inter-

40 mediate duinty lipoproteins) et VLDL (Very low density lip proteins), et ne s'effectue pas avec les HDL, d'où l'idée d'utiliser un dispositif contenant de l'élastine dans un circuit extra corporel afin d'abaisser spécifiquement le taux sanguin de cholestérol des LDL.

L'utilisation de l'élastine présente plusieurs avantages : il s'agit 45 d'un matériau biologiquement inerte, très faiblement antigénique et qui n'est dégradé que par des élastases qui ne sont pas présentes sous forme libre dans la circulation. L'élastine a par ailleurs des interactions faibles ou nulles avec les éléments figurés du sang. Tous ces avantages font donc de l'élastine un matériau présentant une excellente biocompatibilité.

50 La présente invention décrit un système de réservoir rempli d'une quantité connue d'élastine purifiée pouvant être inclus dans un circuit extra-corporel en vue de corriger les anomalies lipidiques du sang lors de sa mise en contact avec l'élastine.

Le dispositif selon l'invention comporte une tubulure de prélèvement de 55 sang au patient incorporant un corps de pompe qui permet, par adjonction d'une pompe de circulation sanguine à galets, l'obtention d'un débit sanguin dans le circuit extracorporel. La présence de cette pompe de circulation sanguine n'est indispensable que si la méthode d'accès aux vaisseaux sanguins utilisée ne permet pas de garantir un débit sanguin spontané suffisant pour assurer la 60 circulation du sang dans le système ainsi que sa restitution au patient.

Le sang prélevé par cette tubulure alimente le réservoir contenant l'élastine où il est mis en contact avec celle-ci. La quantité d'élastine purifiée contenue dans le réservoir peut varier selon les nécessités quantitatives d'absorption réclamées par chaque utilisation.

65 A la sortie du réservoir, un système de microfiltration (filtration par membrane ou filtration en profondeur) permet d'éviter le relargage de particules d'élastine dans la circulation sanguine. Le sang est ensuite restitué au patient par l'intermédiaire d'une tubulure incorporant un piège à bulle afin d'éviter tout passage d'air dans la circulation.

70 L'abord vasculaire pour le prélèvement et la restitution du sang est réalisée par toute méthode connue d'accès aux vaisseaux sanguins utilisés pour la constitution d'un circuit extra corporel.

Les constituants du circuit extra corporel, à l'exception du réservoir contenant l'élastine, sont similaires à ceux utilisés pour la réalisation 75 d'un circuit sanguin extra corporel. Les matériaux utilisés pour ces constituants, ainsi que pour la fabrication du réservoir contenant l'élastine, obéissent aux principes en vigueur quant à la biocompatibilité vis à vis du sang.

Les études préliminaires réalisées avec le dispositif in vitro avec 80 400 cc de sang humain fraîchement prélevé font apparaître à titre d'exemple

	C Initial	10 min	20 min	30 min
Cholestérol mMoles/l	4,3	3,4	3,3	3,3
Triglycérides mMoles/l	0,75	0,60	0,55	0,55
Plaquettes $\times 10^3 / \text{mm}^3$	312	308	295	306
Leucocytes $\times 10^3 / \text{mm}^3$	6,9	6,9	6,4	6,7

- 80 - Ces résultats préliminaires font apparaître une baisse du cholestérol lié au LDL. Par ailleurs, cette réduction est obtenue en un temps très court (10 mn) ce qui peut permettre d'envisager l'utilisation de ce système pour traiter un grand nombre de malades.

La figure (1) représente le schéma constitutif de l'invention :

- 85 - Le sang prélevé est acheminé au réservoir contenant l'élastine (4) par l'intermédiaire d'une tubulure (1) incorporant un corps de pompe (2). Ce corps de pompe peut être inséré dans une pompe de circulation sanguine à galets (3) pour l'obtention du débit sanguin nécessaire.
- Après mise en contact avec l'élastine du réservoir (4), le sang est filtré
- 90 par le dispositif (5) et restitué par l'intermédiaire de la tubulure (7) incorporant un dispositif de piège à bulle (6).
- Le réservoir contenant l'élastine est destiné à être incorporé dans le circuit extra corporel, peut être fabriqué et conditionné de façon unitaire après stérilisation. La fabrication industrielle du dispositif ainsi que sa stérili-
- 95 sation est réalisable facilement dans les mêmes conditions que pour le matériel à usage unique utilisé pour la réalisation d'un circuit extra corporel.

REVENDICATIONS

- 1 - Dispositif caractérisé par l'utilisation d'un réservoir contenant de l'élastine purifiée incorporé en série dans un circuit sanguin extra corporel comportant une tubulure de prélèvement du sang alimentant le réservoir et une tubulure de réinjection du sang après son passage dans la cartouche contenant l'élastine.
- 2 - Dispositif selon la revendication (1) utilisant de l'élastine purifiée (de toute origine et quelle que soit la méthode de purification employée) utilisé conjointement ou non à un circuit extra corporel pour corriger les anomalies lipidiques du sang humain.
- 3 - Dispositif selon les revendications (1) et (2) utilisant des dérivés de l'élastine ou des produits de dégradation de l'élastine complexés avec d'autres matériaux biologiques ou de synthèse.
- 4 - Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes associant l'utilisation d'un circuit sanguin extracorporel et les propriétés de l'élastine vis à vis des constituants lipidiques du sang humain.

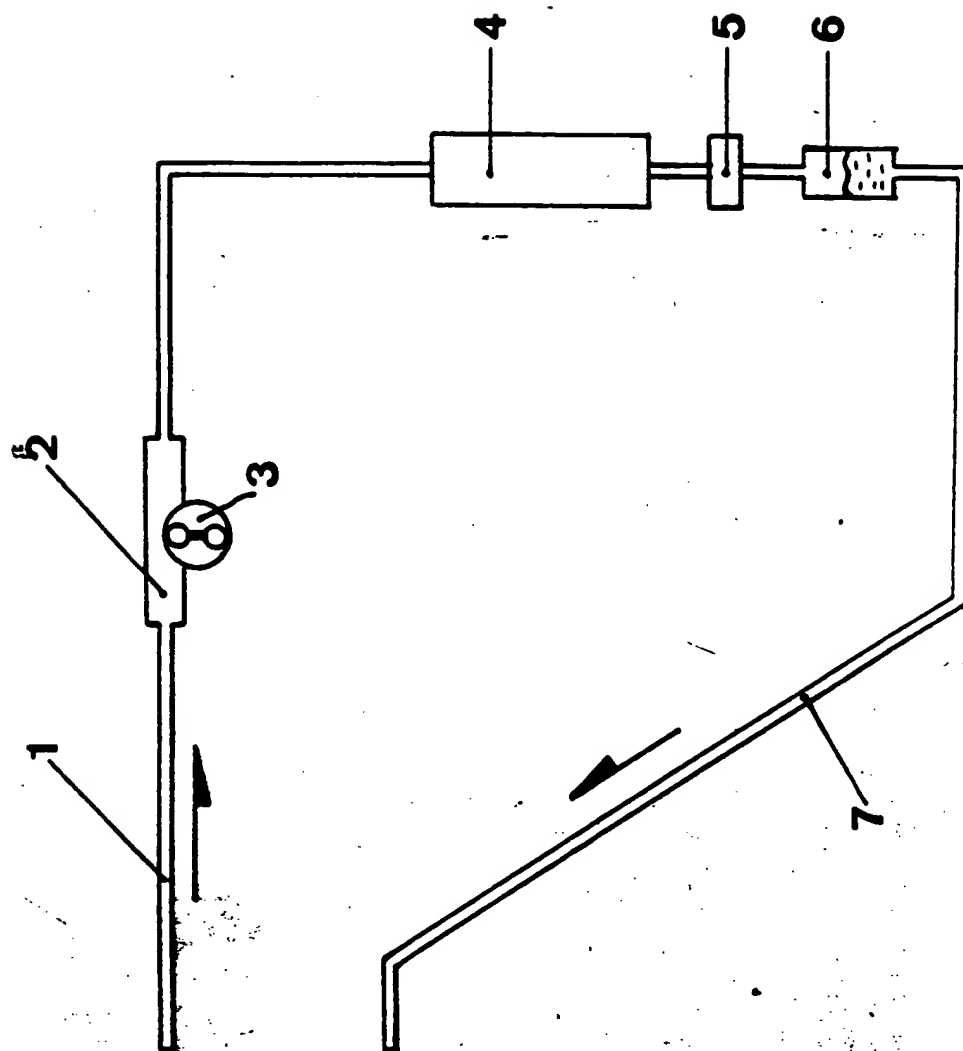


FIG. 1